

Pivampicillin に関する薬理学的研究

第2報 中枢作用

山中 康光・河野 静子・荒谷 春恵

広島大学医学部薬理学教室

第1報¹⁾においては、Pivampicillinの一般薬理作用として摘出心臓、摘出腸管、血圧、呼吸などに対する作用を検討し、Pivampicillinはaminobenzyl penicillinにくらべ、静脈適用時の血圧下降度が著明な点を除き、概して同一程度の一般薬理作用をしめすことをみとめた。ひきつづき、中枢作用について検討し以下に述べるような結果をえた。

実験材料

実験に使用した動物は体重20~25gのddNおよびddY系雄性マウス、体重350g前後のWistar-今道系ラット、体重2~2.5kgの白色雄性ウサギ、体重3.5kg前後のネコならびに体重7~11kgのビーグル犬である。

実験に使用したPivampicillin(三共)は純末を蒸留水あるいは生塩水に溶解して用いた。

pentobarbital Na (Nembutal sodium, アポット・ラボ) および pentetrazol (カルデアゾール注射液, 三共) は生塩水で稀釈して用いた。アポモルヒネは三共中央研究所でモルヒネより合成したものを生塩水に溶解して用いた。

gallamine triethiodide (ガラミン注, 帝国化学産業) は注射液をそのまま用いた。

実験方法ならびに実験成績

1. 麻酔ならびに睡眠増強作用

a. エーテル麻酔

内容積3.5ℓのふたつきガラスジャーにあらかじめ1分間酸素をふきこんだ後に1.2mlのエチルエーテルを入れて気化させ(7.5%蒸気に相当)、マウスを入れて麻酔導入時間を測定し、10分後にマウスを外へ出し、正向反射を指標として回復時間を測定した²⁾。

1群8匹のマウスを使用し、Pivampicillin 50mg/kg および100mg/kgを皮下注射30分後にエーテル麻酔を行ない麻酔導入時間および持続時間を測定した。なお、対照群には蒸留水のみを皮下注射した。

マウスにPivampicillin 50mg/kg および100mg/kg皮下注射した場合、麻酔導入時間はほとんど対照とかわら

なかった。麻酔持続時間はTable 1にしめすように50mg/kg適用群では対照が140秒に対して146.8秒であり、まったく麻酔増強作用をしめさなかったが、100mg/kg適用群では対照が164.2秒に対して235.0秒と延長し、エーテル麻酔増強作用の傾向をしめた。

b. Pentobarbital 睡眠

マウスを1群10~16匹とし、Pivampicillin 50mg/kg, 100mg/kg および200mg/kgを皮下注射30分後にpentobarbital 50mg/kgを腹腔内に投与し、正向反射を指標として睡眠時間を測定した。なお、対照群には蒸留水を皮下注射した。

マウスにPivampicillin 50mg/kg, 100mg/kg および200mg/kg皮下注射した場合、Table 2にしめすようにpentobarbitalによる睡眠時間はPivampicillin 50mg/kg適用群では対照が93.2分であるのに対し102.5分でありほとんど睡眠時間の延長はみられなかったが、100mg/kg適用群では対照が58.3分であるのに対し77.8分に延長し、

Table 1 Effect of pivampicillin on ether anesthesia in mice.

	Control	Pivampicillin	
50mg/kg s.c.	140.0 ± 14.17(8)	146.8 ± 23.77(8)	P > 0.1
100 "	164.2 ± 30.58(7)	235.0 ± 41.87(8)	0.05 < P < 0.1

Values are expressed as sec ± standard error. Numbers of mice are indicated in parentheses.

Table 2 Effect of pivampicillin on pentobarbital sleep in mice.

	Control	Pivampicillin	
50 mg/kg s.c.	93.2 ± 9.14(16)	102.5 ± 8.11(16)	P > 0.1
100 "	58.3 ± 5.51(13)	77.8 ± 7.94(14)	0.05 < P < 0.1
200 "	108.9 ± 8.27(10)	135.5 ± 8.34(10)	P < 0.05

Values are expressed as min ± standard error. Numbers of mice are indicated in parentheses.

200mg/kg 適用群では対照が108.9分に対して135.5分に延長した。200mg/kg 適用群の場合にはこの睡眠時間の延長は対照にくらべ $p < 0.05$ で有意の差であり、Pivampicillin の大量投与により軽度の pentobarbital 麻酔を増加することをみとめた。

2. けいれんに及ぼす影響

a. 最大電撃けいれん

マウスに 140V, 1m sec の持続時間, 100c/sec の電流を 0.3 秒間通電しておくるけいれんの経過を観察した³⁾。マウスを 1 群 6 匹とし, Pivampicillin 200mg/kg 皮下注射30分後に通電し, けいれんの発現状態を観察した。なお, 対照には蒸留水を皮下注射した。

マウスに Pivampicillin 200mg/kg を皮下注射した場合, けいれんは通電後, 直ちにおこり数秒の持続の後に全例死亡した。すなわち, 最大電撃けいれんに対し防禦効果をしめさなかった。

b. pentetrazol けいれん

マウスを 1 群 6 匹とし, Pivampicillin 100mg/kg または 200mg/kg を腹腔内投与30分後に pentetrazol 100mg/kg を皮下注射し, けいれんの発現するまでの時間, 経過および死亡率を観察した。なお, 対照群には蒸留水を腹腔内投与した。

マウスに Pivampicillin 100mg/kg および 200mg/kg 腹腔内投与した場合, Table 3 にしめすように 100mg/kg 適用群では, けいれんの発現時間, 発現率および死亡率は, ほとんど対照群と同様であったが, 200mg/kg 適用群では, けいれん発現率に変化はないが, 発現時間は対照9.8分に対して20.5分に延長し, 死亡率も対照の6/6に対して2/6に減少した。したがって, Pivampicillin 大量投与の際には pentetrazol けいれんの軽度抑制作用をしめすことをみとめた。

3. 鎮痛作用

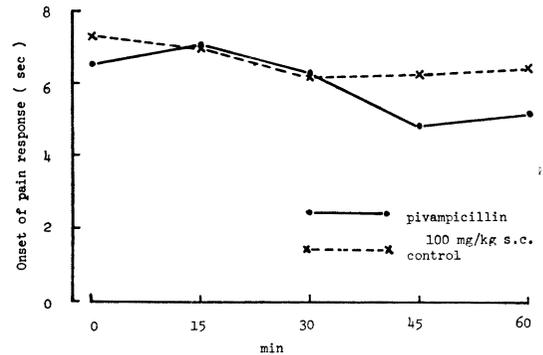
EDDY らの方法⁴⁾にしたがい等量の ethyl formate と acetone の混液の蒸気で55.0~55.5℃に保たれた銅板上にマウスをおき, 後肢をなめる反応および跳躍運動を疼痛反応の指標とした。

Table 3 Effect of pivampicillin on pentetrazol convulsion in mice.

	Convulsion				Death	
	Control		Pivampicillin		Control rate	Pivampicillin rate
	Onset	Rate	Onset	Rate		
100mg/kg i.p.	11.2*	6/6	17.3*	6/6	4/6	5/6
200 "	9.8	6/6	20.5	6/6	6/6	2/6

*Values are expressed in minute.

Fig. 1 Effect of pivampicillin on pain response in mice.



マウスを 8 匹 1 群とし Pivampicillin 100mg/kg を皮下注射後15, 30, 45および60分の疼痛反応発現時間をそれぞれ 2 回ずつ測定した。なお, 対照群には蒸留水を皮下注射した。

マウスに Pivampicillin 100mg/kg 皮下注射した場合, Fig. 1 にしめすように45分後には疼痛発現時間が軽度短縮する傾向をしめしたが, 鎮痛作用は観察時間中にはまったくみとめられなかった。

4. Sedative-Ataxic score

Tislow の方法⁵⁾に準拠した。すなわち, マウスを 8 匹 1 群とし Pivampicillin 100mg/kg を皮下注射後, 0, 15, 30, 45および60分に直径 13cm, 高さ34cmの木製の棒の頂上より下における状態を観察し (wooden pole test), つづいて 1 辺 45cm の正方形の金網を 45° に傾斜させたものにマウスをのせ, その行動を観察し (inclined screen test), score をえた。

マウスに Pivampicillin 100mg/kg を皮下注射した場合, マウスの一般状態, 一般行動の変化はみとめられなかった。score も投与前では 0 であるのに対し, 30, 45 および 60 分後に各々 1 例のみ score 1 をしめたにすぎなかった。したがって, Pivampicillin は ataxic あるいは筋弛緩作用をしめさないことをみとめた。

5. 体温に対する影響

日本薬局方一般試験法第26項発熱性物質試験法に準拠し, 投与前 2 時間体温を測定して変動の少ないウサギを使用し, 1 群 6 羽として Pivampicillin 10mg/kg, 50mg/kg および 100mg/kg を経口投与した後30分ごとに投与後 6 時間まで体温を測定した。

ウサギに Pivampicillin 10mg/kg, 50mg/kg および 100mg/kg 経口投与した際の体温の変動は Table 4 にしめすごとく対照群のそれとほとんど同様であった。

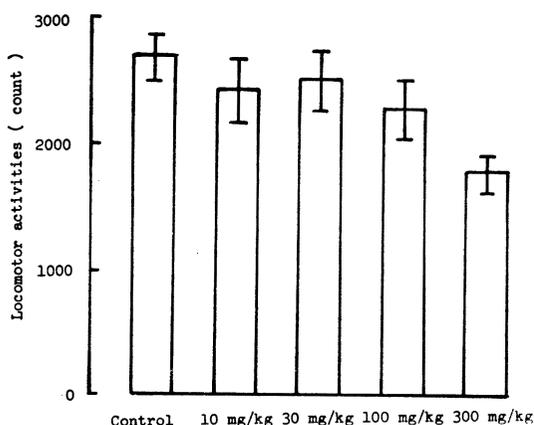
6. マウス自発運動量の測定

マウスを 1 群 5 匹とし, Pivampicillin 10mg/kg, 30 mg/kg, 100mg/kg および 300mg/kg 経口投与後30分よ

Table 4 Effect of pivampicillin on rectal temperature of the rabbit. (°C)

Dose	N	After administration (hrs)											
		0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0
Control	6	-0.02	0	0	0.02	0.03	0.03	0.03	0.05	0.12	0.10	0.10	0.13
10mg/kg	6	-0.17	-0.13	-0.15	-0.13	-0.12	-0.08	0.03	0.08	0.13	0.10	0.12	0.08
50mg/kg	6	0.08	0.03	0.02	0.02	0.05	0.02	0.08	0.05	0.07	0.13	0.07	0.07
100mg/kg	6	-0.08	-0.05	-0.02	0.02	0.02	0.02	0.05	0.07	0.08	0.10	0.17	0.23

Fig. 2 Effect of pivampicillin on locomotor activities in mice.



り1時間にわたって自発運動量を Electric Motility Meter FC 40 (photocell 方式, Motoron 社製) を用いて測定した。

マウスに Pivampicillin 10mg/kg, 30mg/kg, 100mg/kg および 300mg/kg 経口投与した際の自発運動量は Fig. 2 にしめすように 10mg/kg-100mg/kg 適用群では対照群との間に有意な差をしめさなかったが, 300mg/kg 適用群では運動量は減少し, 対照群との間に $p < 0.05$ で有意の差がみられた。

7. 催吐および制吐作用

犬に Pivampicillin 10mg/kg, 30mg/kg および 100mg/kg を約 85g のキャットフード(ペットラインKK) に混合し摂取させた。薬物投与後6時間まで30分間隔で犬の姿勢, 反射, 自律神経反応, 運動など35項目を観察し, 同時に催吐作用の有無も併せて観察した。制吐作用は同様の Pivampicillin 投与1時間後にアポモルヒネ20mcg/kg を静脈内注射し, 嘔吐回数を2時間後まで観察した。

犬に 10mg/kg, 30mg/kg および 100mg/kg 経口投与した場合, 一般状態および行動に特記すべき変化はみとめられず, 催吐作用もみとめられなかった。

さらに, アポモルヒネ誘発による嘔吐に対しても抑制作用をしめさなかった。

8. 脳波作用

a. 慢性電極植えこみラット

体重 350g 前後の Wistar—今道系ラットを pentobarbital Na 35mg/kg 腹腔内に投与して麻酔し, 銀球電極をラット脳皮質へ植えこみ, 同時に顔面筋につり針電極を植えこんだ。ラットに電極を植えこんでから1週間以上経過後に, グリッド床のついたアクリル製ケージに安置し, 30分間放置した後に Pivampicillin 300mg/kg を経口投与して2時間脳波記録をおこなった。

ラットに Pivampicillin 300mg/kg 経口投与した場合, ラット脳波の変化は全くみとめられず, ラットの行動上も著しい変化をみとめなかった。

b. Encéphalé esolé 標本ネコ

体重 3.5kg 前後のネコをエーテル麻酔下に脳定位固定装置に固定し, 脊髄を Cl レベルで切断後, 人工呼吸を施し(25回/分), gallamine triethiodide 1ml 筋注して不動化した。脳波の誘導は扁桃核, 後部視床下部, 前S状回, 後S状回から双極誘導し, 同時に大腿動脈血圧を記録した。なお, 実験終了後に脳組織切片を作製して部位を確認した。

ネコに1例は 30mg/kg, 1時間後に 70mg/kg, さらに1時間後に 200mg/kg, 他の1例では 100mg/kg, 1時間後に 200mg/kg, すなわち総量 300mg/kg を経口投与し, 前者では3.5時間, 後者では2.5時間観察したが, 脳波は基本的に覚醒時脳波をしめしており, なんら脳波上の異常はみとめられなかった。

総括ならびにむすび

Pivampicillin の中枢作用を検討し上述の成績をえた。すなわち, マウスに Pivampicillin 100mg/kg 皮下注射により, エーテル麻酔の軽度増強作用の傾向をしめし, 200mg/kg 皮下注射により pentobarbital 睡眠時間を軽度延長した。

マウスに Pivampicillin 200mg/kg 皮下注射しても最大電撃けいれんに対する防禦効果はなかったが, pentetrazol けいれんに対しては Pivampicillin 200mg/kg 腹腔内投与により軽度抑制作用をしめた。

マウスに Pivampicillin 100mg/kg 皮下注射により鎮痛作用および筋協調運動失調作用あるいは筋弛緩作用をみとめなかった。

ウサギ体温に対しても Pivampicillin 100mg/kg 経口投与で影響なかった。

マウス自発運動量は Pivampicillin 300mg/kg 経口投与により軽度抑制された。

犬における催吐作用、制吐作用をみとめず、一般状態および行動に対しても、まったく変化はみられなかった。

慢性電極植えこみラットおよび Encéphalé isolé 標本ネコの脳波に対しては総量 300mg/kg まで経口投与したが、基本的には覚醒時脳波をしめしており、異常はみとめられなかった。

以上のように、Pivampicillin は比較的中枢作用をしめさない薬物であるが、大量投与においてはエーテルおよび pentobarbital 麻酔の軽度増強作用、pentetrazol けいれんの軽度抑制作用およびマウス自発運動量の軽度減少作用をしめた。これらの作用は一見中枢神経系に対する抑制作用によるものと思われるが、脳波上では、まったく異常がなく、penicillin 類抗生物質の脳内濃度は非常に低い⁶⁾ ことなどから筋緊張減少などの末梢作用による⁷⁾ ことも否定できない。しかしながら、著者らの実験では wooden pole test, inclined screen test においてなんら影響をみとめなかった。

さて、多くの penicillin 類抗生物質はマウス脳内あるいはウサギ大槽内投与により、けいれんをひきおこすことが知られている。これらのけいれんは中枢抑制剤で比較的防禦されない⁸⁾。このように penicillin 類抗生物質を脳に直接適用した場合には、けいれんをおこすにもかかわらず、Pivampicillin を末梢より投与すると、むしろ中枢抑制作用を思わせることは penicillin 類の脳内移行率が非常に低いことと考え併せ、上に述べた Pivampicillin の中枢作用は中枢自体に作用するというよりも、むしろ末梢性の因子の関与していることを強く示唆する

ものと考えられる。

以上のごとく、Pivampicillin は中枢作用の少ない抗生物質であり、2, 3 の中枢作用を思わせる徴候も常用量の10~50倍と考えられる大量でもって現われるものであり、したがって、臨床応用に際しては、ほとんど中枢作用のない抗生物質であると考ええる。

引用文献

1. 荒谷春恵, 山中康光, 河野静子, 大西黎子, 建石英樹: Pivampicillin に関する薬理学的研究, 第1報, 一般薬理作用. *Chemotherapy* 22(4): 341-351, 1974
2. BURGISON, R.M.: Animal techniques for evaluating anesthetic drugs in *Pharmacologic techniques in drug evaluation*, ed. by H. NODINE and P.E. SIEGLER, p. 369, Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1964
3. TOMAN, J.E.P.: Animal techniques for evaluating anticonvulsant in *Pharmacologic techniques in drug evaluation*, ed. by J.H. NODINE and P.E. SIGLER, p. 348, Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1964
4. EDDY, N. B. & D. LEIMBACH: Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 107: 385-393, 1953
5. TISLOW, R.F.: Evaluation of sedative-hypnotics in the course of psychopharmacological testing in selected pharmacological testing methods. vol. 3, ed. by A. BURGER, p. 421, Marcel Denker, Inc., N.Y. 1968
6. 荒谷春恵, 中川晃, 宗像寿子, 檜井秀夫, 田中稔: 合成 Penicillin に関する薬理学的研究, 第3報, 体内分布. *J. Antibiotics, Ser. B* 16(1): 45-49, 1963
7. Pivampicillin 資料集: 三共株式会社
8. 荒谷春恵, 中川晃, 山中康光, 宗像寿子, 檜井秀夫: 合成 Penicillin に関する薬理学的研究, 第2報, 中枢作用. *J. Antibiotics, Ser. B* 16(1): 40-44, 1963

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON PIVAMPICILLIN
SECOND REPORT: CENTRAL ACTIONS

YASUMITSU YAMANAKA, SHIZUKO KONO and HARUE ARATANI
Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

Central actions of pivampicillin were investigated.

1. Pivampicillin tended to enhance an ether anesthesia at a dose of 100mg/kg s. c. in mice. It prolonged slightly a pentobarbital sleeping time at a dose of 200mg/kg s. c. in mice.
 2. Pivampicillin did not protect against supramaximal electroshock convulsions at a dose up to 200mg/kg s. c., while, it protected slightly against pentetrazol convulsions at the same dose i. p. in mice.
 3. No analgesic effect, nor ataxic or muscle-relaxant action was observed in mice injected pivampicillin at a dose up to 100mg/kg s. c.
 4. Pivampicillin did not influence on rabbit body temperature at a dose up to 100mg/kg p. o.
 5. Spontaneous motor activity in mice was inhibited slightly by pivampicillin at a dose of 300mg/kg p. o.
 6. No emetic nor antiemetic effect of pivampicillin was observed at a dose up to 100mg/kg p. o. in dogs.
 7. Pivampicillin did not influence on EEG in rats and cats at a dose up to 300mg/kg p. o.
- It is concluded therefore that pivampicillin has no marked central actions at a clinical dose.